

# 経鼻インフルエンザワクチンのためのアジュバント開発

富山県薬事総合研究開発センター  
創薬研究開発センター  
宮本 朋美

## 【研究の背景と目的】

現行の皮下注射型インフルエンザワクチンは、発症や重篤化の予防効果を持つが、感染そのものを防御できないという課題がある。経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチン（以下、「経鼻ワクチン」）は、粘膜免疫を誘導することにより、感染局所でウイルス感染を防御できる次世代ワクチンとして期待されている。しかし、経鼻ワクチンはワクチン単独での効果が十分でなく、アジュバント（免疫応答増強剤）が必要不可欠である。そこで、安全で有効な新規アジュバントの開発を目的として、ワクチンメーカー及び富山大学と共同で研究を実施している。

## インフルエンザワクチンについて



## 【研究内容】

### 1. アジュバント候補化合物の探索

侵入する病原体の認識に関わる自然免疫や自然免疫受容体の TLR（Toll 様受容体）に着目し、約 600 化合物について、*in vitro* レベルでのスクリーニングを行った。その結果からアジュバント活性が期待される 21 化合物について、感染部位となる鼻腔粘膜における感染防御に重要な IgA 抗体の産生量を指標とした *in vivo* レベルでの評価を行なった。Balb/c マウスにインフルエンザ HA 抗原と化合物を 2 週間間隔で 2 回、左右の外鼻腔より経鼻投与した。最終投与 2 週間後の鼻腔洗浄液中の IgA 抗体価を測定し、鼻腔粘膜において IgA 抗体誘導能を認めた化合物を得た。

## 2. 感染実験による有用性の検証

上記試験において強い IgA 抗体誘導活性を示した 5 化合物のインフルエンザウイルス感染に対する防御効果を検討した。Balb/c マウスに B 型 HA 抗原とアジュバント候補化合物を 3 週間隔で 2 回、左右の外鼻腔より経鼻投与した。最終投与の 2 週間後にワクチン株と同じインフルエンザウイルスを左右の外鼻腔より攻撃接種した。感染 3 日後の鼻腔洗浄液中のウイルス価 (TCID<sub>50</sub>: 試料を希釈して 50% の培養細胞が感染するウイルス量) を比較した結果、3 化合物に感染防御効果を認めた。

特に高い感染防御効果を示した 2 化合物について、カニクイザルでの感染実験を行った。A 型 H1N1 抗原と共に 3 週間隔で 2 回経鼻投与し、最終投与の 2 週間後にワクチン株と同じインフルエンザウイルスを左右の外鼻腔より攻撃接種した。ウイルス接種直前の鼻腔洗浄液の中に IgA 抗体の誘導を認め、化合物 A を併用した経鼻投与群では、3 頭全てのウイルス価は検出値以下であった。いずれの化合物も実験期間中に有害な事象は観察されなかった。

### 【今後の展望】

自然抗体産生増強に着目した *in vitro* レベルでのアジュバント候補化合物の探索を進め、カニクイザルを用いた *in vivo* でのインフルエンザウイルスに対する感染防御効果の検証までに至った。現在、選択したアジュバント候補化合物について、実用化に向けた安全性及び製剤学的検討や詳細な作用機序の解析を実施しているところである。県内には優れた製剤技術や有用な添加剤を有する企業が多く、今後、こうした共同研究の経験を県内メーカーの創薬支援に活かしていきたい。

## 【略歴】

### 学歴

- 1995年 富山医科薬科大学薬学部 卒業  
2000年 富山医科薬科大学大学院博士後期課程 修了  
学位：博士（薬学）

### 職歴

- 2000年4月 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団 流動研究員  
2001年1月 科学技術振興事業団 科学技術特別研究員  
→日本学術振興会 科学技術特別研究員（独法化による移管）  
2003年4月 富山県薬事研究所 任期付研究員  
2006年4月 富山県薬事研究所 研究員  
2007年4月 富山県薬事研究所 主任研究員  
2018年4月 富山県薬事総合研究開発センター（名称変更）現在に至る